

**Die neuesten Fortschritte bei der
Erstlinienbehandlung von ES-SCLC
unter die Lupe genommen: Umsetzen
der Daten in die klinische Praxis**

Haftungsausschluss

- *Nicht zugelassene Produkte oder nicht zugelassene Verwendungen von zugelassenen Produkten können von der Fakultät diskutiert werden; diese Situationen können den Zulassungsstatus in einer oder mehreren Rechtsordnung(en) widerspiegeln.*
- *Die präsentierende Fakultät wurde von USF Health und touchIME beraten, um sicherzustellen, dass sie alle Hinweise auf eine nicht gekennzeichnete oder nicht zugelassene Verwendung offenlegt.*
- *Durch die Erwähnung nicht zugelassener Produkte oder nicht zugelassener Anwendungen oder deren Verwendung bei Aktivitäten von touchIME und USF Health erfolgt keine Billigung dieser Produkte durch touchIME und USF Health und eine solche Billigung wird auch nicht impliziert.*
- *USF Health und touchIME lehnen jegliche Verantwortung für Fehler oder Auslassungen ab.*

Expertenpodium



Dr. Marina Garassino

Universität Chicago,
Chicago, IL, USA



Dr. Luis Paz-Ares

Hospital Universitario 12 de
Octubre, Universidad
Complutense & Ciberonc,
Madrid, Spanien



Dr. Martin J. Edelman

Fox Chase Cancer Center,
Philadelphia, PA, USA



Tagesordnung

Fortschritte bei der Erstlinientherapie von ES-SCLC: Wie weit sind wir bereits gekommen?

Erforschung der Sicherheit mit Immuntherapiekombinationen: Wie können wir Nebenwirkungen mindern?

Neue Therapien für ES-SCLC: Was zeichnet sich am Horizont ab?

Fortschritte bei der Erstlinientherapie von ES-SCLC: Wie weit sind wir bereits gekommen?

Dr. Marina Garassino

Universität Chicago,
Chicago, IL, USA



Zulassungsstatus in der Erstlinientherapie für ES-SCLC



PD-L1-Inhibitoren Durvalumab und Atezolizumab sind von der EMA,^{1,2} FDA^{3,4} und PMDA^{5,6} für die Erstlinientherapie bei ES-SCLC in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zugelassen



PD-1-Inhibitoren Pembrolizumab und Nivolumab wurden in der zweiten oder späteren Linie eingesetzt und in klinischen Studien zur Erstlinientherapie bei ES-SCLC,^{7,8} getestet, sind jedoch in keiner Therapielinie mehr zugelassen

EMA, Europäische Arzneimittel-Agentur; ES-SCLC, ausgedehntes Stadium bei kleinzelligem Bronchialkarzinom; FDA, US Food and Drug Administration; OS, Gesamtüberleben; PD-1, PD-1-Rezeptor; PD-L1, Programmed Death-Ligand 1; PI, Fachinformation; PMDA, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; SmPC, Zusammenfassung der Merkmale des medizinischen Produkts.

1. EMA. Durvalumab SmPC. Verfügbar unter www.ema.europa.eu/en/medicines (abgerufen am 27. Juli 2022); 2. EMA. Atezolizumab SmPC. Verfügbar unter www.ema.europa.eu/en/medicines (abgerufen am 27. Juli 2022); 3. FDA. Durvalumab PI. Verfügbar unter: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm (abgerufen am 27. Juli 2022); 4. FDA. Atezolizumab PI. Verfügbar unter: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm (abgerufen am 27. Juli 2022); 5. PMDA. Durvalumab – Bericht durchgehen. Verfügbar unter: <https://www.pmda.go.jp/files/000243599.pdf> (abgerufen am 22. Juni 2022); 6. PMDA. Atezolizumab – Bericht durchgehen. Verfügbar unter: <https://www.pmda.go.jp/files/000235287.pdf> (abgerufen am 22. Juni 2022); 7. Rudin CM, et al. *J Clin Oncol.* 2020;38:2369–79; 8. Leal T, et al. *J Clin Oncol.* 2020;38 (Ergänzung 15):9000.

CASPIAN-Studie mit Durvalumab^{1,2}

NCT03043872

N=805

infrage kommende
Erwachsene mit
unbehandeltem ES-SCLC



R

Durvalumab + EP*
n=268

EP unabhängig*
n=269

Durvalumab + Tremelimumab + EP*
n=268



Primärer Endpunkt:
OS

Aktualisierte Studie: Follow-up von 25 Monaten²

	Durvalumab + EP	EP unabhängig	Durvalumab + Tremelimumab + EP
Mittlere OS, Monate	12,9	10,5	10,4
	Durvalumab + EP vs. EP unabhängig HR 0,75 (95 % KI 0,62–0,91)		Kein OS-Vorteil im Vergleich zum unabhängigen EP

*Die Wahl von Carboplatin oder Cisplatin erfolgt durch den Prüfarzt.

EP, Etoposid Platin; ES-SCLC, ausgedehntes Stadium bei kleinzelligem Bronchialkarzinom; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; OS, Gesamtüberleben; R, randomisiert.

1. Al-Salama ZT. *Target Oncol.* 2021;16:857–64; 2. Goldman JW et al. *Lancet Oncol.* 2021;22:51–65.

IMpower133-Studie mit Atezolizumab

NCT02763579

N=403

infrage kommende
Erwachsene mit
unbehandeltem ES-SCLC



R

Atezolizumab + EC
n=201

Placebo + EC
n=202




Primäre Endpunkte:
OS, PFS

Aktualisierte Studie: Follow-up von 23 Monaten

	Atezolizumab + EC	Placebo + EC	
Mittlere OS, Monate	12,3	10,3	HR 0,76 (95 % KI 0,60–0,95)
Mittlere PFS, Monate	5,2	4,3	HR 0,77 (95 % KI 0,62–0,96)

EC, Etoposid Carboplatin; ES-SCLC, ausgedehntes Stadium bei kleinzelligem Bronchialkarzinom; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; OS, Gesamtüberleben; PFS, progressionsfreies Überleben; R, randomisiert.

1. Liu SV et al. *J Clin Oncol.* 2021;39:619–30.



Erforschung der Sicherheit mit Immuntherapiekombinationen: Wie können wir Nebenwirkungen mindern?

Dr. Marina Garassino

Universität Chicago,
Chicago, IL, USA



Überblick über die möglichen irAE



Häufige Toxizitäten

Müdigkeit

Infusionsbedingte Reaktionen

Gastrointestinal:

Übelkeit, Durchfall, Kolitis, Hepatitis

Haut: Hautausschlag, Juckreiz

Bewegungsapparat: Arthralgie, Myalgie

Ophthalmologisch: trockenes Auge, Uveitis

Endokrin: Hypo-/Hyperthyreose

Pulmonal: Pneumonitis

Niere: tubulointerstitielle Nephritis, AKI

Seltene (lebensbedrohliche) Toxizitäten



Haut: Pemphigus, Pemphigoid, lichenoider Hautausschlag, SJS/TEN

Endokrin: Hypophysitis

Neurologisch: Myasthenia gravis, Guillain-Barré-Syndrom

Hämatologisch:
Thrombozytopenie, hämolytische Anämie

Kardiovaskulär: Myokarditis

Bewegungsapparat: Myositis

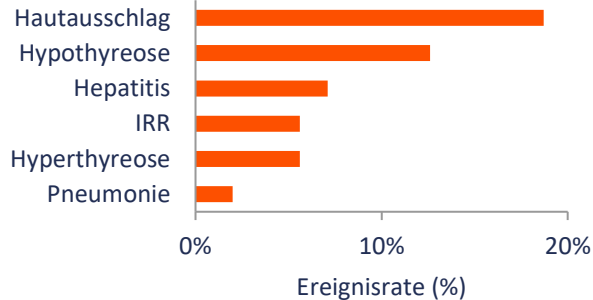
irAE mit Immuntherapien bei ES-SCLC

Atezolizumab + EC¹



irAE traten bei 40 % der Patienten auf, die Atezolizumab + CT erhielten

Häufigste irAE



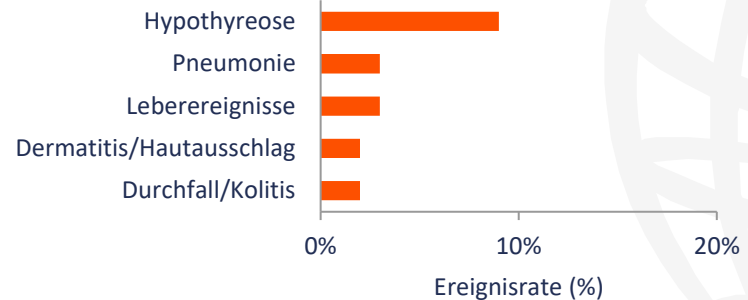
- Zu Grad ≥ 3 irAE gehörten: Hautausschlag (2 %), IRR (2 %), Hepatitis (1,5 %), Kolitis (1 %), Pneumonitis (< 1 %), Pankreatitis (< 1 %), Rhabdomyolyse (< 1 %), Nephritis (< 1 %), Guillain-Barré-Syndrom (< 1 %)

Durvalumab + EP^{2,3}



irAE traten bei 20 % der Patienten auf, die Durvalumab + CT erhielten

Häufigste irAE



- Zu Grad ≥ 3 irAE gehörten: Leberereignisse (2 %), Diabetes mellitus vom Typ 1 (2 %), Pneumonitis (1 %), Durchfall/Kolitis (< 1 %) und Pankreasereignisse (< 1 %)

Neue Therapien für ES-SCLC: Was zeichnet sich am Horizont ab?

Dr. Marina Garassino

Universität Chicago,
Chicago, IL, USA



Klinische Phase-III-Studien mit ICI als Erstlinie

Studie	Behandlungsregime	Status	Geschätzter Abschluss	Erste Ergebnisse
SKYSCRAPER-02 ¹ (NCT04256421)	Atezolizumab (anti-PD-L1) + EC + Tiragolumab (anti-TIGIT)	Aktiv, nicht rekrutierend	Dezember 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Medianes Follow-up: 13,9 Monate • Kein PFS/OS-Vorteil bei zusätzlichem Tiragolumab • Studie fortlaufend bis zur endgültigen OS-Analyse
ASTRUM-005 ² (NCT04063163)	Serplulimab (anti-PD-1) + EC	Rekrutierend	Dezember 2022	<ul style="list-style-type: none"> • mOS: Serplulimab 15,4 Monate vs. Placebo 10,9 Monate; HR 0,63, 95 % KI 0,49–0,82; p < 0,001 • mPFS: Serplulimab 5,8 Monate vs. Placebo 4,3 Monate; HR 0,47, 95 % KI 0,38–0,59; p < 0,001
CAPSTONE-1 ³ (NCT03711305)	Adebrelimab (anti-PD-L1) + EC	Aktiv, nicht rekrutierend	Oktober 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Medianes Follow-up: 13,5 Monate • mOS: Adebrelimab 15,3 Monate vs. Placebo 12,8 Monate; HR 0,72, 95 % KI 0,58–0,90; p=0,0017

EC, Etoposid Carboplatin; HR, Hazard Ratio; ICI, Immuncheckpoint-Inhibitor; KI, Konfidenzintervall; mOS, medianes Gesamtüberleben; mPFS, medianes progressionsfreies Überleben; PD-1, PD-1-Rezeptor; PD-L1, Programmed Death-Ligand 1; TIGIT, T cell immunoglobulin and ITIM domain.

1. Rudin CM et al. *J Clin Oncol.* 2022;40:LBA8507; 2. Cheng Y et al. *J Clin Oncol.* 2022;40:8505-8505; 3. Wang J et al. *Lancet Oncol.* 2022;23:739-47.

Ungenügende Biomarker, um Reaktion auf ICI vorherzusagen

- Derzeit gibt es keine prädiktiven Biomarker für die Antwort auf ICI bei ES-SCLC, die für die Anwendung in der klinischen Praxis validiert wurden¹
- Der klinische Nutzen von PD-L1-Expression und TML werden noch untersucht¹

PD-L1

- Sowohl in CASPIAN als auch in IMPower-133 war die Antwort auf ICI unabhängig von der PD-L1-Expression^{2,3}

TML

- Sowohl bei CASPIAN als auch bei IMPower-133 war die TML nicht prädiktiv für die Behandlungsergebnisse^{3,4}

ES-SCLC, ausgedehntes Stadium bei kleinzelligem Bronchialkarzinom; ICI, Immuncheckpoint-Inhibitor; PD-L1, Programmed Death-Ligand 1; TML, Tumormutationslast.

1. Ortega-Franco A et al. *ESMO Open*. 2021;6:100003; 2. Paz-Ares L et al. *Ann Oncol*. 2019;30(Ergänzung 5):v928–9; 3. Liu SV et al. *J Clin Oncol*. 2021;39:619–30;

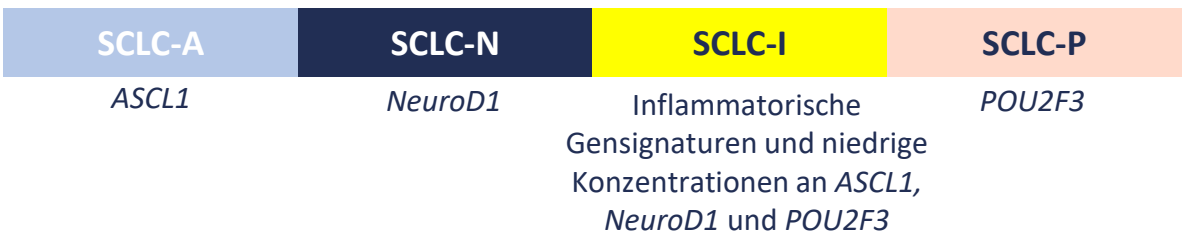
4. Goldman JW et al. *Ann Oncol*. 2020;31(Ergänzung 4):S1212–3

SCLC-Subtypklassifikation

2019: Rudin et al schlug einen Konsens zur Nomenklatur für die molekularen Subtypen von SCLC¹ vor



2021: Gay et al schlug eine überarbeitete Klassifikation vor, die SCLC-Y mit SCLC-I² ersetzt



SCLC, kleinzelliges Bronchialkarzinom.
1. Rudin CM, et al. *Nat Rev Cancer*. 2019;19:289–97; 2. Gay CM et al. *Cancer Cell*. 2021;39:346–60.e7.